

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број: 01-4816/3-2 од 13.05.2013. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата мр.сц. др Ненада Зорнића, под називом:

**„Анализа фактора који утичу на квалитет живота код болесника лечених од пнеумоније после механичке вентилације“.**

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у саставу:

- 1. Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
- 2. Проф. др Јасна Јевђић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, члан
- 3. Проф. Др Предраг Стевановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу следећи

**2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат, Асс. др Ненада Зорнића, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

**2.1 Лични подаци**

Мр.сц.др Ненада Зорнића рођен је 20.06.1975 године у Крагујевцу. Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је школске 1994/95. године, где је и дипломирао 05.09.2001.године са просечном оценом 8.51. Након завршених студија, обавио је обавезан лекарски стаж и положио стручни испит. Последипломске студије је уписао 2001. године у Медицинском факултету у Крагујевцу изборном подручју „Клиничка и експериментална фармакологија“. Магистраску тезу под насловом „Лекови и електролитни поремећаји код хоспитализованих болесника“ одбранио 15.06.2009. године на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу. Од 2003. стално је запослен у

Центру за анестезију и реанимацију КЦ „Крагујевац“ у Крагујевцу. Октобра месеца 2006 године започео специјализацију из Анестезиологије са Реаниматологијом на Војно-Медицинској Академији у Београду. Специјалистички испит положио дана 2010. са одличном оценом-5 на Војно-Медицинској Академији у Београду и тиме постао специјалиста из Анестезије и Реаниматологије. Трећу годину докторских студија у изборном подручју „Клиничка и експериментална фармакологија“ завршио школске 2010/2011. године. Од 2013. је запослен на Медицинском факултету у Крагујевцу као асистент у настави за ужу научну област Хирургија.

## **2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације**

**Наслов:** „Анализа фактора који утичу на квалитет живота код болесника лечених од пнеумоније после механичке вентилације“.

**Предмет:** Предмет ове студије је истраживање утицаја механичке вентилације на квалитет живота код пацијената који су лечени од пнеумоније.

**Хипотезе:**

1. Особе које су лечене од пнеумоније и које су подвргнуте механичкој вентилацији имају лошији квалитет живота од особа које имају пнеумонију, а нису биле на механичкој вентилацији.
2. Квалитет живота пацијената са пнеумонијом који су лечени механичком вентилацијом детерминисан је независним факторима ризика (удружене болести, попут, бронхијалне астме, хроничног обструктивног бронхитиса, дијабетес мелитуса, кардиоваскуларних болести, пептичког улкуса, инсуфицијенције јетре, односно бубрега).
3. Примена медикаментозне терапије, како појединачних лекова тако и фармаколошких група, значајно утиче на квалитет живота пацијената.
4. Примена различитих инструмената клиничке оцене даје различите процене у квалитету живота.
5. Највеће разлике у квалитету живота између упоређиваних група пацијената постоје у домену физичког здравља или психичких или социјалних аспеката.
6. Фактори повезани са бољим односно лошијим квалитетом живота испитаника показују значајне разлике у утицају на поједине аспекте квалитета живота.

## **2.3. Подобност кандидата**

Кандидат др Ненад Зорнић објавио је један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

А. Радови објављени у целини у водећим међународним часописима

1. Zornic N, Jovanovic Radojevic D, Jankovic S, Djuric D, Varjadic M, Simic VD, Milovanovic DR. Monitoring of drug-associated electrolyte disturbances in a hospital. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2009; 18(11): 1026-33. (M-22=5)
2. Milovanovic DR, Janjic V, Zornic N, Djukic Dejanovic S, Jankovic SM. Risperidone-associated hypocalcemia. *American Journal of Psychiatry* 2010. (doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10071003). (M21=8).

## 2.4 Преглед стања у подручју истраживања

Пацијенти са пнеумонијом који захтевају механичку вентилацију најчешће су на јединици интензивног лечења општег типа: хируршка јединица интензивног лечења и јединица интензивног лечења као хоспитални део Ургентног центра. Примена механичке вентилације у јединици интензивног лечења је повезана са пролонгираном хоспитализацијом, високим трошковима лечења, високим морталитетом као и ширењем узрочника резистентних на антибиотике. Терапијски успех у лечењу пнеумонија условљен је факторима везаним за самог пацијента (нпр. тежина придружене болести), за терапију (нпр. неадекватна или касна примена адекватне антибиотске терапије) и за узрочника (нпр. јака вируленција или резистенција на антибиотике). Дужина лечења и трошкови пацијента са пнеумонијом који су на механичкој вентилацији су знатно већи него пацијента који нису на механичкој вентилацији. Квалитет живота пацијената са пнеумонијом зависи од коморбидитета, старости и тешких хроничних болести. Пацијенти који бораве у јединици интензивног лечења, а који захтевају вентилаторну потпору (механичку вентилацију) имају нижи квалитет живота од популације исте старосне групе која није захтевала интензивно лечење, дуже бораве у јединици интензивног лечења уз веће трошкове лечења и већи морталитет.

## 2.5 Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

### Циљеви:

1. утврдити у којој је мери квалитет живота особа које су лечене од пнеумоније и које су подвргнуте механичкој вентилацији смањен у односу на оне које су лечене од пнеумоније и којенису биле подвргнуте механичкој вентилацији.
2. идентификација фактора који су повезани са квалитетом живота код пацијената са пнеумонијом лечених применом механичке вентилације и њихов утицај на поједине аспекте квалитета живота.
3. утврдити утицај медикаментозне терапије, како појединачних лекова тако и одређених фармаколошких група и подгрупа, на исходе квалитета живота код болесника са пнеумонијом на механичкој вентилацију јединици интензивног лечења
4. идентификовати разлике у процени квалитета живота различитим инструментима клиничке оцене

### Значај истраживања:

Значај истраживања, да се утврде сви или делимични предиктори квалитета живота, што може допринети ефикаснијем превентивном и терапијском деловању код пацијената са пнеумонијом на механичкој вентилацији.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Применом механичке вентилације плућа, код пацијента се може развити психолошка симптоматологија која је често занемарена у јединици интензивног лечења као и смањење квалитета живота након одвикавања пацијента од механичког вентилатора. Пацијенти који бораве у јединици интензивног лечења, а који захтевају вентилаторну потпору (механичку вентилацију) имају нижи квалитет живота од популације исте старосне групе која није захтевала интензивно лечење, дуже бораве у јединици интензивног лечења уз

веће трошкове лечења и већи морталитет. Међу најважније факторе који утичу на квалитет живота спадају акутни респираторни дистрес синдром, продужена механичка вентилација, траума и придружени коморбидитети.

Захваљујући оријентацији пацијента према добром стању (супротно од оријентације према болести) произашао је нов термин "квалитет живота повезан са здрављем" или "*HRQL*" (од енгл.-*Health-Related Quality of Life*). Термин "квалитет живота" није довољно прецизан појам, јер одражава субјективни осећај доброг здравља пацијента који може бити узрокован факторима који нису нужно повезани са његовом терапијом (образовање, услови околине итд.). Термин "квалитет живота повезан са здрављем" је прецизнији зато што приказује здравље пацијента као заједнички исход физиолошких, психолошких и социјалних фактора током лечења. Процена степена поремећаја квалитета живота током неке болести односи се на губитак осећаја доброг здравља и среће у физичком, менталном исоцијалном погледу. Дуготрајни квалитет живота у највећој мери зависи од дијагностичке категорије. Фактори који се могу одразити на резултат лошег квалитета живота пацијента, након боравка на јединици интензивног лечења, попут старости, продужене механичке вентилације или дужег боравка, нису индикатори смањења квалитета живота *per se*.

Испитивање квалитета живота пацијената са пнеумонијом на механичкој вентилацији није рађено до сада. Највише је испитиван квалитет живота код пацијената који су на вентилаторима за кућну употребу. То су, углавном, пацијенти који су имали абнормалност грудног коша, хиповентилациони синдром због гојазности, неуромускуларне поремећаје, секвеле туберкулозе и хроничну опструктивну болест плућа.

Због тога постоји оправдана потреба за додатним истраживањима у овој области. Циљ ове студије је да открије нове информације о квалитету живота болесника са пнеумонијом на механичкој вентилацији, а посебно факторе који су удружени са лошијим квалитетом живота. Значај истраживања, да се утврде сви или делимични предиктори квалитета живота, што може допринети ефикаснијем превентивном и терапијском деловању код пацијената са пнеумонијом.

## **2.7. Метода истраживања**

### ***Врста студије и популација која се истражује***

Студија је дизајнирана као проспективно истраживање утицаја прогностичких фактора на клиничке и хуманистичке исходе. Квалитет живота је дефинисан као основни исход, док је примена механичке вентилације претпостављена као примарни прогностички фактор који неповољно утиче на праћени исход. Истраживање је дизајнирано и као сериска студија пресека, јер ће се клинички исход и квалитет живота пратити у више наврата, према динамици очекиваног опоравка од пнеумоније, и то после седам дана, месец дана и три месеца од завршетка активног, специфичног лечења.

Пацијенти ће бити регрутовани из популације пацијената са пнеумонијом, који су били хоспитализовани у Ургентном центру Клиничког центра и на Јединици интензивног лечења у Крагујевцу, од јануара 2013. до јануара 2014. године и лечени на механичком вентилатору док контролна група ће бити пацијенти који су лечени од пнеумоније у јединици интензивног лечења који нису били подвргнути механичком вентилатору.

Подаци ће се прикупљати проспективно из историја болести пацијената.

Након тога, из документације обе групе испитаника ће се утврђивати у којој мери су случајеви и контроле били изложени факторима ризика.

У испитивању ће се упорођиване групе требало би да буду што сличније : по полу, старости , БМИ, нивоу образовању, брачном статусу, социјалном статусу ( запосленост, месечна примања, услови живота), постојећим хроничним болестима, животним навикама( пушење, конзумирање алкохола).

### ***Узорковање***

У испитивање ће бити укључени сви пацијенти старији од 18 година који су у току хоспитализације, у јединици интензивног лечења (ЈИЛ), лечени механичким вентилатором и који су развили пнеумонију у болници потврђену микробиолошким, рентгенолошким и лабораторијским претрагама као и пацијенти који развили пнеумонију а нису лечени механичким вентилатором у јединици интензивног лечења .

У испитивање неће бити укључени пацијенти млађи од 18 година, пацијенти који су били на механичкој вентилацији (МВ)  $\geq 24$  сата пре пријема у (ЈИЛ) и пацијенти који су лечени механичким вентилатором из неког другог разлога, који су дали информисани пристанак за учешће у студији. Искључујући критеријуми: особе млађе од 18 година, труднице и дојиље, пацијенти од којих се не могу добити прецизни подаци потребни за истраживање, као што су психијатријски болесници са теже измењеним когнитивним функцијама, пацијенти са непотпуним подацима у доступној медицинској документацији и пацијенти који се не могу пратити на одговарајући начин до краја студије. Сви пацијенти који из неког разлога који битно утиче на квалитет живота смрти или болести блиске особе или ако остане без посла,развода. Такви пацијенти ће бити изузети од даљег праћења.

### ***Варијабле које се мере у студији***

У студији ће бити праћене зависне варијабле (исходи), независне варијабле (узроци) и збуњујуће варијабле (додатни фактори који утичу на исход и узроке).

#### **а) Зависне варијабле (исходи)**

Примарна зависна варијабла је квалитет живота који ће се мерити непосредно по акутном излечењу (унутар 3 дана од завршетка активног лечења), затим након 7, 30 и 90 дана.

Примарна варијабла ће се мерити употребом EQ-5D инструмента процене квалитета живота. При томе, вредности оцене појединих домена ће се конвертовати у скор квалитета живота, од 0 до 1, према табlici мапирања (<http://www.euroqol.org/>). Секундарне исходишне варијабле су компликације пнеумоније или њеног лечења и те компликације ће се пратити као учесталост у студијској популацији. Као додатна варијабла квалитета живота примениће се SF-36, као инструмент<sup>8</sup>.

Упитници који се попуњавају су EQ 5D и SF36<sup>10</sup>. EQ 5D је стандардизовани упитник који процењује пет области квалитета живота: покретљивост,самозбрињавање,свакодневне активности,расположење, бол/нелагодност. EQ 5D укључује скалу налик на топломер, где испитаник процењује сопственог здравственог стања оценама од 0(најлошији квалитет) до 100 (најбољи). SF36 упитника је кратка форма која се састоји од 36 кратких питања од којих је 35 у задњих четири недеље а задње питање се односи на на поређење здравственог стања пре дванест месеци . За коришћење оба инструмента добијено је одобрење.

## **б) Независне варијабле (узорци)**

Примена механичке вентилације, тип вентилације и врста вентилације, трајање, коморбидитет, нозокомијалне инфекције унутар четрдесет осам сати, примена антибиотика, врста антибиотика, дужина примене антибиотика.

**в) Збуњујуће варијабле** су сви фактори који могу утицати на квалитет живота директно или индиректно:

Демографске карактеристике пацијената: пол, старост, индекс телесне масе.

*Социо-епидемиолошка анамнеза:* степен образовања, услови становања, радне средине и материјални статус

1. Активно пушење
2. Конзумирање алкохола, количина, врста и учесталост.

*Клинички налаз*

1. Удružена хронична обољења и степен њихове тежине: дијабетес мелитус, артеријска хипертензија, миокардиопатија (срчана инсуфицијенција), цереброваскуларне болести, бронхијална астма, хронична обструктивна болест плућа, бубрежна инсуфицијенција, болести јетре, алкохолизам и др.

*Лабораторијске и микробиолошке анализе*

1. Гликемија, концентрација урее и креатинина и електролита.
2. Микробиолошке анализе спутума, ендотрахеалног аспирата, односно узорка добијеног бронхоалвеоларном лаважом, засејавање на одговарајућој подлози и бојење директно по Граму, испитивање осетљивости изолованих бактерија на антибиотике.

Фармакотерапија: антимикробни лекови, седативи, аналгетици

Дужина и тип механичке вентилације (унутар експерименталне групе)

## **Снага студије и величина узорка**

У доступној литератури нема детаљних података о вредностима EQ-5Д инструмента процене квалитета живота, акод болесника са пнеумонијом. Због тога су за процену величине узорка преузети подаци из студије код болесника са астмом и ХОБП-ом. У овој студији су болесници подељени у четири групе, према тежини обољења и за сваку ту групу је одређена средња вредност EQ-5Д и мере варијабилитета.

Претпостављено је да ће болесници који су били на вентилацији (експериментална група) одговорати тежој категорији у односу на контролне болеснике тј. да ће имати лошији квалитет живота. Тај квалитет живота, непосредно након укидања вентилације, процењен је да би могао да одговара вредности између благог и средњег тешког у експерименталној групи (скор EQ-5Д 0.70), док би у контролној групи, те вредности могле да буду између лаког до благог пада квалитета живота. Нумерички, очекује се разлика од најмање 15%, са стандарном девијацијом у популацији од 0.20, у првој процени (унутар 3 дана од завршетка активног лечења).

На основу ових података, величина узорка је израчуната за t-тест два независна узорка, са алфа грешком 0.05, снагом студије 0.8 и односом испитаника у две групе 1:1. За

израчунавање је коришћен одговарајући статистички програм „Power and Sample Size Calculations“<sup>5</sup>. Имајући у виду наведено, израчунат је узорак од по 64 болесника у групи, одн. укупно 128 за читаву студијску популацију.

### ***Статистичке методе обраде добијених резултата у истраживању***

Дескриптивна статистика: континуалне варијабле средња вредност стандардна девијација, а разлике између њих Студентовим t-тестом за везане узорке, односно за два независна узорка, у зависности да ли се анализирају разлике између вредности квалитета живота изражених нумерички у два термина или се утврђује значајност разлика унутар једног домена (такође нумерички израженог, као нпр. VAS-kod EQ5D) за групишуће категоријске варијабле као што су нпр. пол, или старосне категорије и сл.), или непараметријским алтернативама – Вилкоксон тест, односно Ман-Витни тест, ако расподела вредности није нормална на основу Колмогоров-Смирновљевог теста. Ако су категоријске варијабле, онда пропорција (процент), а разлике хи-квадрат тестом или Фишеровим тестом код мале учесталости појединих категорија.

Радиће се и АНОВА тест (једносмерна анализа варијансе), односно њен непараметријски еквивалент Фридманов тест ако дистрибуција није нормална, када се упоређују континуалне варијабле измереног квалитета живота (VAS, SF-36) у различитим терминима (7. дан, 1. месец, 3. месец).

Мултипла линеарна регресија: исход је квалитета живота изражен континуалном (нумеричком) варијаблом, а испитује се утицај више независних варијабли на такав исход. Резултати се изражавају као статистичка значајна повезаност (регресија) –  $p < 0,05$  и параметрима јачине повезаности, тј. корелације: Пирсонов коефицијент корелације и коригованим коефицијентом детерминације.

Логистичка регресија- да се испита утицај појединих фактора на квалитет живота, а резултати се приказују као сирови и кориговани Odd ratio са припадајућим 95% интервалом поверења (95%CI). Ова анализа долази у обзир ако се дефинишу две категорије као исход: бољи квалитет живота и остали, односно лошији квалитет живота.

Посебно ће бити анализиран однос два инструмента клиничке процене квалитета живота, EQ-5D и SF36. У оквиру две групе биће две подгрупе које ће бити посебно анализирани до 0.7 и преко 0.7. за ову анализу биће се применити бинарну логистичку регресију, ко има више од 0.7 су контроле, а мање су случајеви-они са лошијим квалитетом живота.

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекује се да ће студија донети нова сазнања о утицају механичке вентилације на ток опоравка од пнеумоније са аспекта квалитета живота. Посебно се очекује детаљна квантификација таквог утицаја, утврђивање његовог временског тренда и односа са другим претпостављеним прогностичким чиниоцима. Имајући у виду недовољан број података у овој области, очекује се да ће резултати студије имати оригинални карактер. Квалитет живота представља композитни исход који у себи укључује и сједињавања разноврсне домене свеукупног благостања. Зато се очекује да резултати студије имају и практичан значај у стратификацији оне субпопулације болесника са пнеумонијом код које се очекује лошији клинички исход, а која захтева посебну здравствену и социјалну бригу.

## **2.9. Оквирни садржај дисертације**

У уводном делу дисертације биће приказан кратки преглед примене механичке вентилације, дефинисања квалитета живота и лечење пнеумоније као и преглед савремених литературних података из о квалитету живота . Након јасно дефинисаних циљева и хипотеза студије, уследиће детаљан опис методологије истраживања, врста студије и популација која се истражује, варијабле које се мере у студији, као и статистичке методе које ће бити примењене у обради добијених резултата. Добијени резултати биће табеларно и графички. Као најважнији резултат ове студије очекује да се утврди квалитет живота особа које су лечене од пнеумоније и које су подвргнуте механичкој вентилацији у односу на оне које су лечене од пнеумоније и који нису биле подвргнути механичкој вентилацији. Закључци произашли из ове студије би тиме допринели бољем разумевању квалитета живота пацијената лечених од пнеумонија после механичке вентилације и отворили теме за нова истраживања.

## **2.10. Име ментора**

Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.

## **2.11. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија.

## **2.11. Научна област чланова комисије**

**1. Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник

**2. Проф. др Јасна Јевђић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, члан

**3. Проф. Др Предраг Стевановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан



## Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, мр. сц. др Ненад Зорнић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу где се испитују квалитет живота код болесника лечених од пнеумоније после механичке вентилације.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза мр. сц. др Ненада Зорнића допринети сагледавању квалитета живота као композитног исхода који у себи укључује и сједињавања разноврсне домене свеукупног благостања. Зато се очекује да резултати студије имају и практичан значај у стратификацији оне субпопулације болесника са пнеумонијом код које се очекује лошији клинички исход, а која захтева посебну здравствену бригу.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **мр. сц. др Ненада Зорнића** под називом „**Анализа фактора који утичу на квалитет живота код болесника лечених од пнеумоније после механичке вентилације**“ и одобри њену израду.

### КОМИСИЈА

1. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник

---

2. **Проф. др Јасна Јевђић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, члан

---

3. **Проф. Др Предраг Стевановић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан

---

У Крагујевцу, 01.07.2013. године